

10 Rec'd PG/PIC

10/500245

2004/JPO2/13858

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

27.12.02

REC'D 03 MAR 2003

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年12月28日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-400641

[ST.10/C]:

[JP2001-400641]

出 願 人

Applicant(s):

株式会社核内受容体研究所

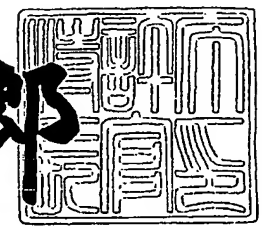
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 2月12日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3006015

【書類名】 特許願

【整理番号】 013111

【提出日】 平成13年12月28日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 鳥取県鳥取市湖山町北3丁目251 湖北住宅6-50
2

【氏名】 原田 悦守

【発明者】

【住所又は居所】 鳥取県鳥取市湖山町南3丁目212-5

【氏名】 竹内 崇

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市高津区下作延1877番地26

【氏名】 安藤 邦雄

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県三島市大場1086-133

【氏名】 清水 洋彦

【特許出願人】

【識別番号】 599012167

【氏名又は名称】 株式会社核内受容体研究所

【代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル2
06区 ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100071124

【弁理士】

【氏名又は名称】 今井 庄亮

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠武

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【選任した代理人】

【識別番号】 100113309

【弁理士】

【氏名又は名称】 熊澤 久子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 脂質代謝改善用組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ラクトフェリン、コンアルブミン等のラクトフェリン群タンパク質を有効成分とする脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 2】 ラクトフェリン、コンアルブミン等のラクトフェリン群タンパク質の酵素分解物を有効成分とする脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 3】 請求項 1 および請求項 2 の脂質代謝改善用組成物により治療される疾患が高コレステロール血症であることを特徴とする新規脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 4】 請求項 1 および請求項 2 の脂質代謝改善用組成物により治療される疾患が高中性脂肪血症であることを特徴とする新規脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 5】 請求項 1 および請求項 2 の脂質代謝改善用組成物により治療される疾患が高低比重リポタンパク (LDL) コレステロール血症であることを特徴とする新規脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 6】 請求項 1 および請求項 2 の脂質代謝改善用組成物により治療される疾患が低高比重リポタンパク (HDL) コレステロール血症であることを特徴とする新規脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 7】 請求項 1 および請求項 2 の脂質代謝改善用組成物により治療される疾患が肥満であることを特徴とする新規脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 8】 請求項 1 および請求項 2 の脂質代謝改善用組成物により治療される疾患が脂肪肝であることを特徴とする新規脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 9】 請求項 1 および請求項 2 の脂質代謝改善用組成物により治療される疾患がコレステロール胆石症であることを特徴とする新規脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 10】 請求項 1 のラクトフェリンないしコンアルブミンの一日あたりの投与量が、100mg から 15,000mg、望ましくは 300mg から 6,000mg の範囲であることを特徴とする新規脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 1 1】 請求項2のラクトフェリンないしコンアルブミン酵素分解物の一日あたりの投与量が、100mgから15,000mg、望ましくは300mgから6,000mgの範囲であることを特徴とする新規脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 1 2】 請求項2のラクトフェリンないしコンアルブミンの酵素分解物の有効成分が、ラクトフェリシンないしコンアルブミンのラクトフェリシンに相当するペプチドであることを特徴とする新規脂質代謝改善用組成物の調製法。

【請求項 1 3】 請求項10および11からなる食事性脂肪の吸収阻害用医薬組成物並びに加工食品の調製法。

【請求項 1 4】 ラクトフェリンおよびコンアルブミンを含むラクトフェリン群タンパク質、またはラクトフェリシンおよびコンアルブミンのラクトフェリシンに相当するペプチドを含むラクトフェリン群タンパク質の酵素分解物の少なくとも一つを有効成分とする、脂質代謝改善用組成物。

【請求項 1 5】 ラクトフェリンおよびコンアルブミンを含むラクトフェリン群タンパク質、またはラクトフェリシンおよびコンアルブミンのラクトフェリシンに相当するペプチドを含むラクトフェリン群タンパク質の酵素分解物の少なくとも一つを有効成分とする、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、高低比重リポタンパク（LDL）コレステロール血症、低高比重リポタンパク（HDL）コレステロール血症および肥満脂肪肝コレステロール胆石症からなる群より選択される少なくとも一つの疾患または状態を処置するための組成物。

【請求項 1 6】 ラクトフェリンおよびコンアルブミンを含むラクトフェリン群タンパク質、またはラクトフェリシンおよびコンアルブミンのラクトフェリシンに相当するペプチドを含むラクトフェリン群タンパク質の酵素分解物の少なくとも一つを有効成分とする、脂質代謝改善用組成物、または

高コレステロール血症、高中性脂肪血症、高低比重リポタンパク（LDL）コレステロール血症、低高比重リポタンパク（HDL）コレステロール血症および肥満脂肪肝コレステロール胆石症からなる群より選択される少なくとも一つの疾患または状態を処置するための組成物であり：

有効成分および医薬として許容される添加剤を乾燥状態で混合し；

所望により、混合物を乾燥状態で強圧成型し、次いで成型物を一定の大きさの微粒状物または顆粒とし；そして

所望により、混合物、微粒状物または顆粒を打錠するかもしくはカプセルに充填する

ことを含む工程により得られうる、粉末剤、散剤、顆粒剤、錠剤またはカプセル剤の形態である、前記組成物。

【請求項 1 7】 以下の工程含む、ラクトフェリンおよびコンアルブミンを含むラクトフェリン群タンパク質、またはラクトフェリシンおよびコンアルブミンのラクトフェリシンに相当するペプチドを含むラクトフェリン群タンパク質の酵素分解物の少なくとも一つを有効成分とする、脂質代謝改善用組成物、または

高コレステロール血症、高中性脂肪血症、高低比重リポタンパク（LDL）コレステロール血症、低高比重リポタンパク（HDL）コレステロール血症および肥満脂肪肝コレステロール胆石症からなる群より選択される少なくとも一つの疾患または状態を処置するための組成物

の製造方法：

有効成分および医薬として許容される添加剤を乾燥状態で混合し；

所望により、混合物を乾燥状態で強圧成型し、次いで成型物を一定の大きさの微粒状物または顆粒とし；そして

微粒状物もしくは顆粒を腸溶性皮膜で被覆するか、または混合物、微粒状物もしくは顆粒を打錠し、そして打錠物を腸溶性皮膜で被覆する。

【請求項 1 8】 有効成分をを1日当たり0.1mg～100,000mg（好ましくは約1mg～約50,000mg、より好ましくは約10mg～約10,000mg）投与するための、請求項14～16のいずれか1項に記載された腸溶性経口組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規脂質代謝改善用組成物の調製方法に関する。

【0002】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】

現代は飽食の時代である。それにともなって肥満が克服しなければならない健康上の重要課題として浮上してきた。米国では小学校児童の約30%が、標準体重を30%以上超えた肥満児とされている。さまざまな疫学調査で明らかのように、学齢期の肥満は、その大部分は成人に達した後も進行する。それとともに、三十才後半からの中年の加齢期に標準体重を30%以上超過する肥満者が続出するので、合計すると欧米における肥満人口は、人類が経験したことのない大きな割合を占めるに至った。欧米ほど顕著ではないが、我が国でも運動不足と飽食による肥満児の増加が大きな問題となってきた。

【0003】

云うまでもなく肥満は、虚血性心疾患、本態性高血圧症、II型糖尿病、ある種のガンを発症させる重要な危険因子であり、高度肥満の低年齢化は、生活習慣病の激増を予告している。また、脂肪肝およびコレステロール胆石症も、肥満および脂質代謝異常を背景とする看過できない疾患である。肥満は生活習慣病の発症を促進するだけでなく、活動を不活発にさせ、社会生活への適応を心理的に難しくする。従って、肥満は経済的および社会的に大きな損失である。肥満者が激増しつつある諸国では、健康状態を維持しつつ肥満を予防／治療する方法の開発が急務になってきた。

【0004】

とりわけ、副作用なしに消化管における脂肪吸収を阻害できる薬剤ないし加工食品は、肥満を予防／治療する上で必須である。過食による肥満は血中の低比重リポタンパク（LDL）に含まれるコレステロール濃度を増大させ、逆に血清高比重リポタンパク（HDL）のコレステロール濃度を低下させて動脈硬化発症の引き金になる。従って、副作用の懸念がなく、血清中の高比重リポタンパク（HDL）コレステロールを増大させ、逆に低比重リポタンパクコレステロール（LDL）を減少させる薬剤ないし加工食品の開発は、グローバルにもっとも要望されているものの一つである。ハイドロキシ・メチルグルタリルCoA還元酵素を阻害し、体内のコレステロール合成量を減少させるプラバスタチン、シンバスタチン、アトロバスタチンなどスタチン系薬物が、循環系疾患治療に大きな役割を占めていること

からも、肥満、すなわち、脂質代謝異常治療がいかに緊急の問題か明らかである。

【0005】

肥満の原因は過食である。食欲をコントロールし、ジョギングなどの運動療法を併用して身体のエネギー消費を増大させれば、理論的には誰でも減量できるはずである。しかし、自らの意思で節食・運動することは、口で言うほど簡単ではなく、節食が可能であっても現実にはそれほど単純ではない。小児期に確立した食習慣は、数ある習慣のなかでもっとも変更し難いと云われている。食欲は、手軽に満たすことができる楽しみの一つだからである。さらに、肥満すると熱エネルギーの消費が減少し、その分が体脂肪として貯蔵されるので、肥満は肥満をよぶ悪循環に陥る。節食による減量は、健康上の問題も提起している。摂取エネルギー減少による減量は、減少して欲しい白色脂肪組織だけでなく、実質臓器の重量も同じ割合で減少させるのである。実質臓器の重量減少は免疫能を低下させ、病原ウイルス、病原微生物に対する生体の抵抗性を弱め、風邪などの病気にかかりやすくする。従って、現代で求められるのは、実質臓器の重量減少をともなわず、白色脂肪組織に貯蔵された中性脂肪を選択的に燃焼させる減量法である。

【0006】

神経中枢に働きかけ節食させる薬剤としては、マジンドール (C. Sirtori et al., Am. J. Med. Sci. 261: 341-7(1971)) のように摂食中枢に働きかけ食欲を減退させる薬剤、あるいは興奮剤、アンフェタミン系化合物 (O. J. Kalant, "The Amphetamines: Toxicity and Addiction(Thomas, Springfield, 1966)) のように強い異化作用を発揮し、身体の構成成分を分解してブドウ糖として供給するため、食欲を減退させる薬剤などが主要なものである。しかし、マジンドールは強い便秘を誘発し、肝障害を起こす副作用がある。また、アンフェタミン系薬剤は習慣性があり、いったん薬物依存症に陥ると抜け出すことは非常に難しいので、食欲調節剤としてはまったく使われなくなった。

【0007】

小腸を外科手術により切り取って短縮し、消化吸収にかかわる小腸粘膜の面積を縮小し、栄養の吸収を制限する治療法も行われている。しかし、いかに肥満あ

るいは高脂血症を改善するためとは言え、健全な消化管の一部を切り取るのは邪道である。腹部外科手術による病原菌感染症の危険、あるいは加齢につれて小腸短縮による影響が何らかの障害となって表面化してくる可能性があるからである。

【0008】

欧米型の食事は、炭水化物を主要なエネルギー源とする日本を含む東アジア型とは異なり、中性脂肪が主要なエネルギー源である。欧米型食物のなかで中性脂肪が摂取カロリー中に占める割合は、地域ごとに若干異なるが35%から43%と見積もられている。理想的には摂取エネルギーに占める脂肪の割合は30%以下が望ましく、さらに、飽和脂肪酸が大部分を占める獣脂と乳脂肪は摂取する脂肪の半分以上、残りは不飽和脂肪酸が多い植物油および魚油として摂取することが推奨されている。しかし、獣脂と乳脂肪を豊富に含む畜肉および乳製品等の食品は、美味であり味覚の満足度が高いので、その摂取を控えることによる飽和脂肪の摂取削減は至難の業である。いずれにせよ西欧型の食事は脂肪が主要なエネルギー源なので、摂取食物に含まれる中性脂肪の消化管吸収を阻害することが、もっとも合理的かつ効果的な予防／治療法である。節食と運動による肥満の予防／治療には限界があるからである。

【0009】

食事性の中性脂肪とエステル型コレステロールは小腸において胆汁に含まれる胆汁酸、コレステロールおよびタンパク質により表層を被覆され微細なミセルを形成する。膵臓から分泌されるリパーゼがミセル表面に結合して中性脂肪を2個の脂肪酸とモノグリセライドに分解し、それらは小腸粘膜から吸収される。従って、小腸管腔でリパーゼと結合し酵素活性を失活させる薬剤は、加水分解される中性脂肪の量を減少させるので、結果的に中性脂肪の消化管吸収を阻害する。一方、中性脂肪ミセル表層が水と接触する界面に作用し、親水性を低下させる物質は、ミセル同士が融合してリパーゼが作用する表面積を縮小させるので、中性脂肪の加水分解が減少し、その結果、消化管吸収を抑制する。つまり、食事として摂取した中性脂肪の消化管吸収を抑制するには、リパーゼ阻害剤を投与する方法と、リパーゼが作用する中性脂肪のミセル表層面積を減らし、中性脂肪の加水分

解を減少させて消化管吸収を低下させる二つの方法がある。

【0010】

前者としては、オルリスタット (H. S. Fleury et al., Int. J. Obesity 11 (Suppl. 3):35-42(1987)) が実用化されている唯一のリパーゼ阻害剤である。オルリスタットは高度肥満者の減量を目的とする治療薬として広く使われており、摂取した食事性脂肪の約30%が吸収を阻害され排泄されると報告されている。しかし、頻繁な下痢、腹部膨満、ガス発生が欠点とされ、さらに全身的な副作用としては高血圧、肝不全の誘発が報告されている。発売当初は爆発的に普及したが、頻発する副作用のため次第に使われなくなり、現在では使用量が最盛期の1/3に減っている。減量を目的としてオルリスタットを長期使用する場合、定期的なモニターが必要であり、主として医師の監督のもとで重度の肥満者に使用されている。

【0011】

食事性脂肪のミセル同士を融合させることにより膵リパーゼが作用する面積を減少させ、食事性中性脂肪の吸収を阻害する薬物あるいは加工食品は、まだ広汎に実用化されていない。しかし、小麦胚芽に含まれるタンパクであるピューロチアニン (特開平4-300839)、抗生物質であり食品の防腐剤として実用化されているε-ポリリジン (特開平4-221320)、プロタミン、ヒストン、ポリ-L-アルギニン (特開平3-284627) などの塩基性タンパク質あるいは塩基性ペプチドは、*in vitro*で膵リパーゼ活性を阻害し、消化管において脂肪の吸収を阻害する効果を示す。

【0012】

いずれの方法で脂肪の消化管吸収を阻害するにせよ、これらの方法は、それ自身に内包する欠点から免れることは難しい。欠点とは、小腸における消化吸収を免れた中性脂肪が、大量に大腸に流入することである。哺乳類の消化管には多種多様の腸内細菌が生息しており、ヒトの場合には百種を越える腸内細菌が150兆個も大腸に生活していると算定されている。大腸に生息する腸内細菌は、小腸における消化過程で消化できなかった食物残渣、あるいは消化吸収を免れたごく少量の栄養物に依存して生活している。つまり、大腸は栄養の供給が乏しい環境で

あり、貧弱な栄養環境に適応した微生物が生活している。しかも、重要なことは、それらの腸内細菌が宿主と共生関係にあり、大腸が機能を発揮するうえで必須の酪酸を始めとする低級脂肪酸を産生し宿主に供給していることである。しかし、脂肪の吸収が阻害され大腸が栄養的に豊かな環境に変化すると、富栄養化した環境に適応した微生物が爆発的に増殖し、健康維持に必要なビフィズス菌、乳酸菌などを圧倒して増殖する可能性が排除できない。オルリスタットを投与した際に認められた下痢、ガス発生、腹部膨満などの副作用は、大腸における腸内細菌叢の変化を反映しているのである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

ラクトフェリンおよび鳥類のラクトフェリンであるコンアルブミンが、食事性脂肪の消化管吸収を阻害し、肥満を抑制するとともに血清脂質のプロファイルを改善することは、従来まったく知られていなかった。

【0014】

最初、本発明者らは牛乳から得られるラクトフェリンを腸溶性製剤に加工し、健常者ならびに病者に経口投与したところ、脂質代謝が急速かつ有意に改善されることを見いだした。すなわち、ラクトフェリン腸溶製剤を健常者、病者に投与すると、統計的な有意差で血清コレステロールと同中性脂肪の低下、血清HDLコレステロールの上昇および同LDLコレステロールの低下が起こり、本態性高血圧症、II型糖尿病などの病態改善が随伴するのである。すなわち、臨床的な脂質代謝改善作用は明らかである。

【0015】

次に、高脂肪飼料を供与した齧歯類動物を使ってラクトフェリンによる脂質代謝改善作用を検討したところ、ヒトの場合と同様の血清脂質の変化に加え、肝臓におけるコレステロールおよび中性脂肪がラクトフェリン投与により有意に減少することを発見した。つまり、ラクトフェリンはヒトおよび齧歯類動物で食事性コレステロールならびに中性脂肪の消化管吸収を阻害することにより、肝臓における脂質蓄積を抑制し、血清脂質のプロファイルを改善させる作用があることが判明したのである。

【0016】

鶏卵は高い栄養価を持つにもかかわらず、卵黄が多量のコレステロールを含むので動脈硬化を誘発すると誤解され、欧米では人気がない食品である。意外なことに、鶏卵には血清コレステロールを上昇させる作用がほとんどないこともわかっている。例えば、6人の健常ボランティアに毎日10個のゆで卵を連日摂取させた実験結果が発表されているが、1週間以上摂取しても有意な血清コレステロール上昇は起こらなかった。卵黄はコレステロールとともに、多量の油脂とレシチンを含み、その油脂分は微細なミセルになって容易に水に分散するので、油脂に溶けたコレステロールの消化管吸収は急速なはずである。しかし、大量かつ長期にわたって鶏卵を摂取しても、血清コレステロールが上昇しない理由は、コレステロールの消化管吸収を妨げる物質が存在するからであろうと漠然と考えられてきた。重要なことは、鶏卵のタンパク質が変性している“ゆで卵”を多量に摂取した場合でも、血清コレステロール上昇の抑制が認められることで、鶏卵に存在するコレステロールの吸収抑制物質は加熱の影響を受けないか、あるいはタンパク質であるとしても、変性後、消化酵素により部分分解されて生ずるペプチドのなかに活性物質が存在することを示唆している。

【0017】

例えば、養鶏協会は成人の健常ボランティアによる臨床試験で、卵白の投与は血清LDLコレステロールを低下させ、HDLコレステロールを上昇させたことを報告している。従って、鶏卵中に存在する血清コレステロール上昇を抑制する物質は、卵白中に存在するものと思われる。岐阜大農学部の高岡（畜産の情報……調査・報告……2000年8月、月報国内編）らは齧歯類動物における血清コレステロール低下を指標として卵白を分画したところ、活性を示すのはオボムチンであったと報告している。しかし、卵白固形物中のオボムチン含量は4%前後なので、卵白から抽出し製品化するには大きなコストが必要である。また、オボムチンを内服させて、血清脂質の変動をしらべる臨床試験は行われていないので、それがヒトで有効かどうかはわかっていない。

【0018】

本発明者らはラクトフェリンの脂質代謝改善作用にヒントを得て、卵白を分画

し各々の画分を齧歯類動物に経口投与して脂肪吸収と血清脂質に及ぼす影響を検討した。卵白には哺乳類のラクトフェリンに相当するコンアルブミンが含まれ、その含有率はオボアルブミンに次ぎ10%内外を占めるからである。コンアルブミンが鳥類で哺乳類のラクトフェリンに相当するタンパク質であることは、結晶のX線回折により解明された構造 (H. Kurokawa et al., J. Biol. Chem. 274:28445-28452, 1999) をラクトフェリンと対比すれば明らかである。実験の結果、本発明者らは予想のとおり鳥類のラクトフェリンであるコンアルブミンが食事性脂肪の吸収を抑制し、ラクトフェリンと同様に血清脂質のプロファイルを改善することを発見した。

【 0 0 1 9 】

一方、ラクトフェリンはヒトに経口投与すると、ビフィズス菌を増加させる効果が確認されている (川瀬ら、酪農科学・食品の研究、45巻A75-81, 1996年)。ビフィズス菌の生息場所は大腸なので、ラクトフェリンは大腸におけるビフィズス菌増殖を促進している。ラクトフェリンをヒトに経口投与し、食事性中性脂肪の吸収を阻害しても、他の脂肪吸収阻害物質で見られる下痢、ガス発生、腹部膨満感などの副作用はほとんど認められなかった。つまり、ラクトフェリン群タンパク質は、小腸における消化吸收を免れた脂肪が大腸に流入しても、ビフィズス菌などの有用腸内細菌を増殖させるので、腸内細菌の菌交代にともなう弊害が起こり難い利点を有している。この事実はラクトフェリン群タンパク質が長期にわたり連用可能であることを示唆している。

【 0 0 2 0 】

このような知見に基づき、本発明は、ラクトフェリンおよびコンアルブミンを含むラクトフェリン群タンパク質、またはラクトフェリンおよびコンアルブミンのラクトフェリンに相当するペプチドを含むラクトフェリン群タンパク質の酵素分解物の少なくとも一つを有効成分とする、脂質代謝改善用組成物、並びにラクトフェリンおよびコンアルブミンを含むラクトフェリン群タンパク質、またはラクトフェリンおよびコンアルブミンのラクトフェリンに相当するペプチドを含むラクトフェリン群タンパク質の酵素分解物の少なくとも一つを有効成分とする、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、高低比重リポタンパク (

LDL) コレステロール血症、低高比重リポタンパク (HDL) コレステロール血症および肥満脂肪肝コレステロール胆石症からなる群より選択される少なくとも一つの疾患または状態を処置するための組成物を提供するものである。本発明の組成物はまた、高度肥満、高脂血症、高血圧症、II型糖尿病などの生活習慣病治療に有効である。

【0021】

本発明の組成物は、好ましくは、有効成分および医薬として許容される添加剤を乾燥状態で混合し；所望により、混合物を乾燥状態で強圧成型し、次いで成型物を一定の大きさの微粒状物または顆粒とし；そして所望により、混合物、微粒状物または顆粒を打錠するもしくはカプセルに充填することを含む工程により得られうる、粉末剤、散剤、顆粒剤、錠剤またはカプセル剤の形態である。

【0022】

本明細書で「組成物」というとき、その形態は、医薬組成物であってもよく、食品、飲料、ドリンク剤の形態であってもよい。

【0023】

本発明はまた、そのような組成物の製造方法をも提供する。本発明の製造方法は、有効成分粉末および医薬として許容される添加剤を乾燥状態で混合し；所望により、混合物を乾燥状態で強圧成型し、次いで成型物を一定の大きさの微粒状物または顆粒とし；そして微粒状物もしくは顆粒を腸溶性皮膜で被覆するか、または混合物、微粒状物もしくは顆粒を打錠し、そして打錠物を腸溶性皮膜で被覆する工程を含む。

【0024】

有効成分の粉末は、かさ比重が非常に小さく、直接錠剤に打錠することは困難である。また、水分と高温で不安定なので、乾燥状態で製剤化することが望ましい。したがって、ラクトフェリンと賦形剤、結合剤、崩壊剤を混合し、混合物をスラグマシンで強圧成型し薄い大きな平たい円盤をつくり、それを砕いて篩過し、一定の大きさの顆粒をそろえる。錠剤として製品化する場合には、顆粒に滑沢剤を加えて打錠し、錠剤を腸溶性皮膜で覆って製品化することができる。この顆粒の一定量をカプセルに充填して、カプセル剤とすることができる。

【 0 0 2 5 】

【発明の実施の形態】

本発明の脂質代謝改善剤は、ラクトフェリンおよびコンアルブミンの1種類のみを含んでいても、または2種類を含んでいてもよく、使用するラクトフェリンとしては、ヒトおよび種々の動物、例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ラクダ等から得られるものを用いることが出来る。投与の対象となるのは、ヒトをはじめとして種々の動物、例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ等の家畜、家禽類やイヌ、ネコ等のペット類に投与することができる。

【 0 0 2 6 】

本発明の脂質代謝改善剤の効果的な投与量は、投与される対象の種類や年齢、身体的な状態等によって異なり、各々に適した量で投与するのがよい。本発明の組成物は、一般的には活性成分として一日当たり100mgから15,000mg、望ましくは300mgから6,000mgを一度にまたは分割して、本発明の製剤による治療または状態の改善が必要とされている患者に対し食事後に投与することができる。投与量は、個別に、投与される患者の年齢、体重、および投与目的に応じて定めることができる。本発明の組成物は、有効成分を1日当たり0.1mg~100,000mg（好ましくは約1mg~約50,000mg、より好ましくは約10mg~約10,000mg）投与するための、経口組成物としてもよい。本発明の組成物は、経口投与に便利な剤形に加工して投与するのが望ましい。本発明の組成物は、腸溶性経口組成物とすることができる。

【 0 0 2 7 】

本発明の組成物はまた、単独で投与しても、または製薬産業において日常的に使用されている賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等の担体と共に加工して投与してもよく、他の薬剤と併用してもよい。更に本発明の脂質代謝改善剤は、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤等の任意の剤形で使用可能である。また、本発明の脂質代謝改善剤は食品や飼料中に添加して投与することもできる。

【 0 0 2 8 】

本発明の腸溶性製剤を製造する際に用いる賦形剤としては、乳糖、蔗糖、グルコース、ソルビトール、ラクチトールなどの単糖ないし二糖類、コーンスターチ

、ポテトスターチのような澱粉類、結晶セルローズ、無機物としては軽質シリカゲル、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムなどがある。しかし、還元性の単糖類および二糖類は、ラクトフェリンの ϵ -アミノ基とアミノカルボニル反応をおこし、タンパク質を変性させる。特に、水分、鉄イオンの存在下では、急速なアミノカルボニル反応が進行するので、使用は控えるべきである。また、崩壊剤としては澱粉類、カルボキシメチルセルローズ(CMC)、ヒドロキシプロピルセルローズ(HPC)、カルボキシメチルセルローズ・ナトリウム塩、ポリビニルピロリドンなどがある。滑沢剤としては蔗糖脂肪酸エステル、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムなどを使用することができる

【 0 0 2 9 】

【実施例】

以下に、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はそれに限定されるものではない。

【 0 0 3 0 】

<実施例1>

ラクトフェリン1部と馬鈴薯澱粉1部をよく混合し、水を使用することなくスラグマシんで円盤状に圧縮し、円盤を粉砕して16メッシュの篩を通過する顆粒を集めて日本薬局方1号のハードカプセルに150mgずつ充填した。

【 0 0 3 1 】

<実施例2>

ラクトフェリン5.5kg、乳糖8kg、結晶セルローズ10kg、カルボキシメチルセルローズ・カルシウム1kg、グリセリン脂肪酸エステル0.5kgを混合し、実施例1のように乾式で顆粒化した後、ラクトフェリンを1錠中に50mg含む直径8mm、重量平均250mgの錠剤に加圧成型した。

【 0 0 3 2 】

<実施例3>

コンアルブミン6kg、コーンスターチ10kg、ハイドロキシプロピルセルローズ8.8kg、ステアリン酸マグネシウム0.2kgを混合し、実施例1のように乾式で顆粒化

した後、コンアルブミンを1錠中に50mg含む直径8mm、重量平均250mgの錠剤に加圧成型した。

【 0 0 3 3 】

<実施例4>

卵白の噴霧乾燥末(コンアルブミン含量8.4%)10kg、ポテトスターチ10kg、シリカゲル0.5kgを乾燥状態で混合し、実施例2と同様に加圧成型した後、円盤を粉碎して粒径0.1mm以下の粒子を集め、加圧圧縮して直径10mm、重量平均800mgの錠剤に加工した。

【 0 0 3 4 】

<実施例5>

5週令のICR系雄性マウス16頭を無作為に8頭ずつの2群に分け、対照群をラット・マウス用標準飼料(日本クレア製、CE-2)で飼育し、その他の群はCE-2に1%のラクトフェリン(ニュージーランド、タツア・ミルク・バイオロジクス社製、純度84%)を添加して4週間飼育した。この間、3日ごと測定した体重は、対照群と比べラクトフェリン群が若干上回る速度で増加したが、両群の間に有意差はなかった。また、4週後の剖検時において秤量した肝臓、脾臓、脾臓、小腸、盲腸、内臓脂肪および副睾丸脂肪組織等の重量についても有意差はなかった。さらに、単位体重あたりの体長および腸の長さにも両群の間に有意差はなかった。血漿成分について測定した結果は、図1に示した。

【 0 0 3 5 】

図1に示すとおり、ラクトフェリンの経口投与により血清中性脂肪は20.8% ($P<0.05$)、血漿遊離脂肪酸は27.9% ($P<0.05$)、それぞれ有意に低下し、血漿総タンパク質は逆に5.8% ($P<0.01$) 上昇した。次に血清コレステロールを定量したところ、ラクトフェリン群は対照群と比べ血漿総コレステロール濃度は上昇傾向が認められたが、その上昇はHDLコレステロールが34.5%上昇したためであることが明らかになった ($P<0.01$)。血漿HDLコレステロールの上昇は、HDLコレステロール/総コレステロールの比がラクトフェリン投与により7.1%有意に上昇していることから明らかである(図2, $P<0.05$)。ラクトフェリンは分子量が8万ダルトン弱の高分子であり、消化管からはほとんど吸収されないと考えられている。し

かし、経口投与すると、本実施例に示すように血漿タンパク濃度の上昇、血漿中性脂肪と遊離脂肪酸濃度の低下、さらにHDLコレステロールを上昇させる作用を示す(図1, 2&3)。吸収されないとする、消化管内で脂質の吸収を阻害している可能性がもっとも強い。そこで吸収された食事性脂肪が貯蔵される場である肝臓の脂質を測定した。

【0036】

4週後にマウスから摘出した肝臓は、2.5M蔗糖含有リン酸緩衝液(pH7.4)でホモジナイズし、磨砕物にクロロフォルム：メタノール(2:1)の混合溶媒を加えて脂質を抽出して、コレステロールと中性脂肪を測定した。ラクトフェリンを1%標準飼料CE-2に添加することにより図4に示すように対照群と比べ肝臓のコレステロール含量は21.7% ($P<0.01$)、中性脂肪含量は41.8% ($P<0.05$) 減少した。つまり、ラクトフェリンによる血漿脂質プロファイルの改善作用は、ラクトフェリンが消化管における食事性脂肪の吸収を阻害することによりもたらされることが明らかになった。

【0037】

ラクトフェリンが食事性脂質の消化管吸収を阻害することにより、脂質代謝を改善し、ひいては摂取エネルギーを減少させることによる減量効果を示すことは従来知られておらず、本発明が始めて明らかにした事実である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 ラクトフェリン投与による血漿タンパク質濃度の上昇と血漿中性脂肪と同遊離脂肪酸の低下。左側の格子バーは対照群、右側の点線バーはラクトフェリン群である。棒は標準偏差を示す(それぞれ $n=8$)。** $P<0.01$, in student t-test

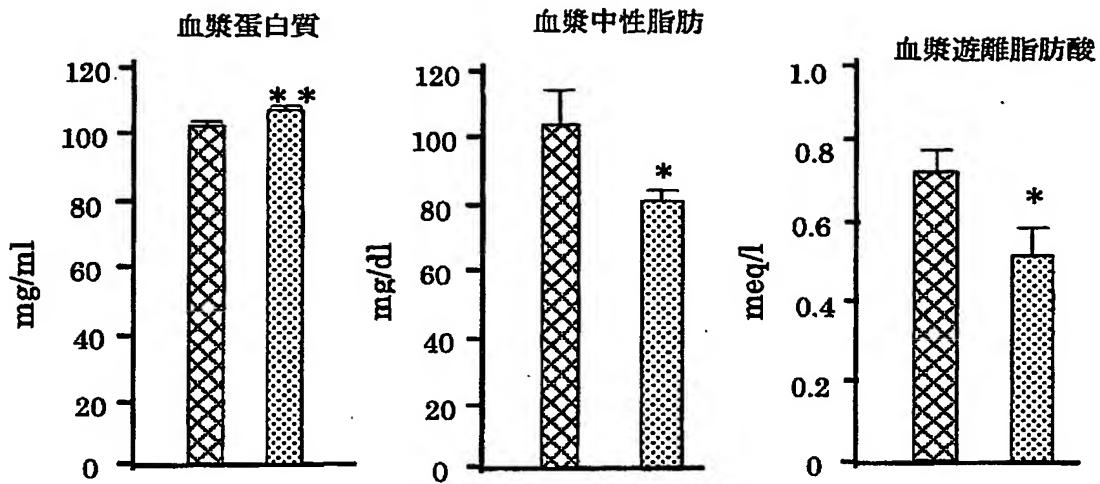
【図2】 ラクトフェリン投与によるマウス血漿コレステロールの変化。左側の格子バーは対照群、右側の点線バーはラクトフェリン群である。棒は標準偏差を示す(それぞれ $n=8$)。** $P<0.01$, in Student t-test

【図3】 HDLコレステロール／総コレステロール比。左側の格子バーは対照群、右側の点線バーはラクトフェリン群。棒は標準偏差を示す(それぞれ $n=8$)。** $P<0.01$, in Student t-test

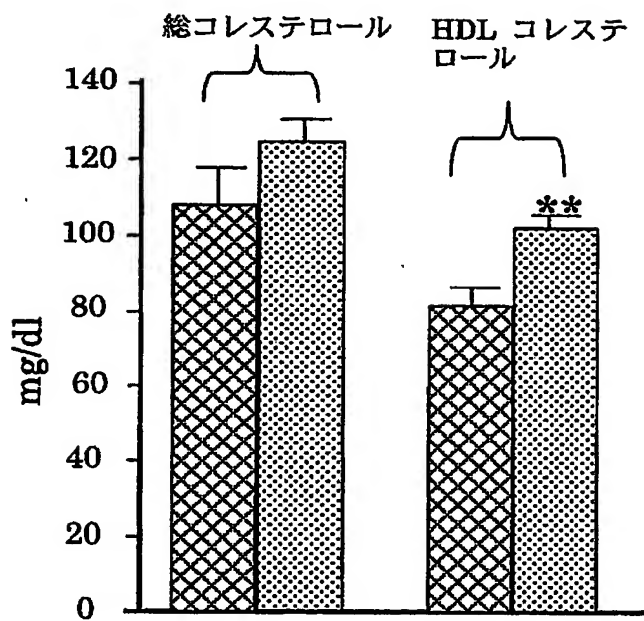
【図 4】 ラクトフェリンによる肝臓の脂質含量の変化。左側の格子バーは対照群、右側の点線バーはラクトフェリン群。棒は標準偏差を示す（それぞれn=8）。*P<0.05, **P<0.01, in Student t-test

【書類名】 図面

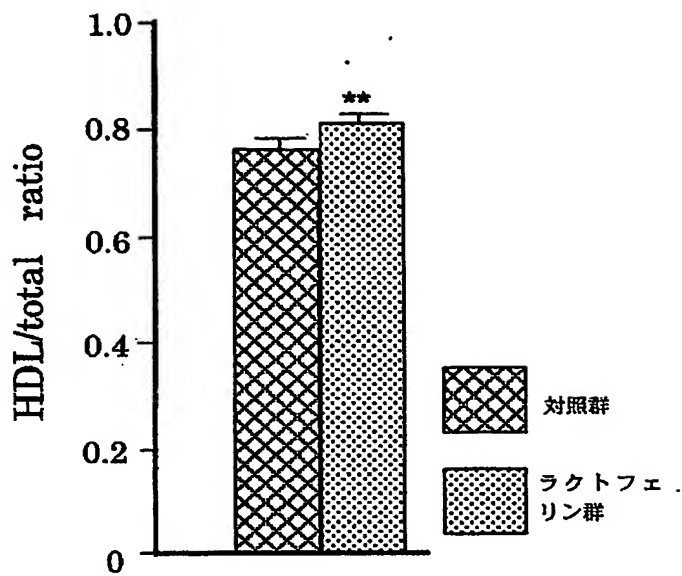
【図1】



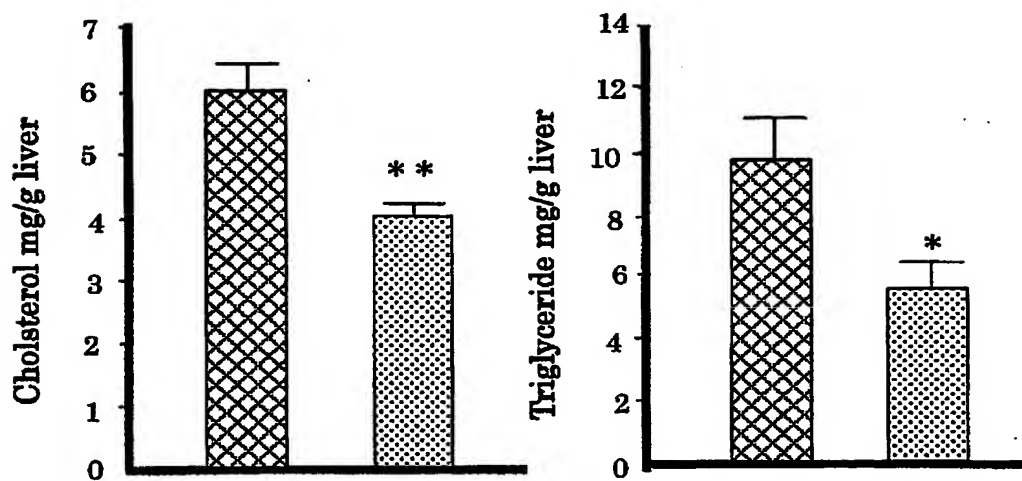
【図2】



【図3】



【図4】



【書類名】 要約書

【要約】

本発明の脂質代謝改善剤を人や動物に投与すると、血清中の低比重リポタンパク質に含まれるコレステロール濃度が減少し、高比重リポタンパク質のコレステロール濃度が上昇する。また、本発明の脂質代謝改善剤は肝臓中のコレステロール含量と中性脂肪含量が有意に減少させることができる。一方、下部消化管のビフィズス菌および乳酸菌は、本発明の脂質代謝改善剤を投与すると有意に増加するので、放屁、下痢、腹部膨満などの副作用をとみなわず脂質代謝を改善し、減量することができる。このような作用は、高度肥満、高脂血症、高血圧症、II型糖尿病などの生活習慣病治療に有効である。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [599012167]

1. 変更年月日	2001年 8月20日
[変更理由]	住所変更
住 所	神奈川県川崎市高津区坂戸3丁目2番1号 かながわサイエンスパーク西棟
氏 名	株式会社核内受容体研究所